

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. August 2001 (30.08.2001)

PCT

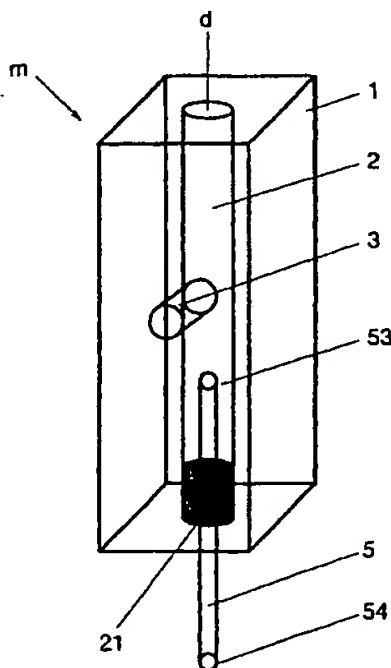
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/62387 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: B01L 3/02
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01572
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Februar 2001 (13.02.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 10 208.5 25. Februar 2000 (25.02.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): INSTITUT FÜR PHYSIKALISCHE HOCHTECHNOLOGIE E.V. [DE/DE]; Winzerlaer Strasse 10, 07745 Jena (DE).
- (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALBERT, Jens [DE/DE]; Flossgrabenstrasse 2, 06712 Zeitz (DE). BRÄUTIGAM, Rainer [DE/DE]; In den Kieswiesen 5b, 07745 Jena (DE). HENKEL, Thomas [DE/DE]; Fritz-Reuter-Strasse 31, 07745 Jena (DE). MAYER, Günter [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 2, 07749 Jena (DE). SCHÖBER, Andreas [DE/DE]; Falltorstrasse 60, 64291 Darmstadt (DE).
- (74) Anwalt: PFEIFFER, Rolf-Gerd; Patentanwaltsbüro Pfeiffer & Partner, Winzerlaer Strasse 10, 07745 Jena (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MICRODOSING DEVICE FOR THE DEFINED DELIVERY OF SMALL SELF-CONTAINED LIQUID VOLUMES

(54) Bezeichnung: MIKRODOSIERVORRICHTUNG ZUR DEFINIERTEN ABGABE KLEINER IN SICH GESCHLOSSENER FLÜSSIGKEITSVOLUMINA



(57) Abstract: The invention relates to a microdosing device for the defined delivery of small self-contained liquid volumes. The aim of the invention is to provide a cost-effective microdosing device (m) which enables a defined delivery of small self-contained liquid volumes with liquid volumes that can be freely selected from part by volume to part by volume in a relatively large range without, as a result, influencing the dwell time of the dispenser that moves in relation to the settling area. To this end, the invention provides that a supporting body (1) comprises at least one first channel (2) which is connected to a pressurization means (d) that permits the channel (2) to be pressurized with a variably predeterminable pneumatic pressure pulse. Said channel (2) is connected to at least one pressure compensating bypass (3), whereby the minimum opening cross-section of the bypass (3) is no greater than twice the opening cross-section of the channel (2), and the channel (2) is provided, on the end (21) opposite the pressurization side, with at least one second channel (5) which accommodates the liquid to be dispensed and whose smallest opening cross-section is smaller than that of the bypass (3).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Mikrodosiervorrichtung zur definierten Abgabe kleiner in sich geschlossener Flüssigkeitsvolumina. Die Aufgabe, eine kostengünstige Mikrodosiervorrichtung (m) anzugeben, die eine definierte Abgabe kleiner in sich geschlossener Flüssigkeitsvolumina mit einem von Volumenteil zu Volumenteil in einem relativ großen Bereich frei wählbaren Flüssig-

keitsvolumen ermöglicht, ohne daß dadurch die Verweilzeit des sich relativ zum Absetzgebiet bewegenden Dispensers beeinflusst wird, wird dadurch gelöst, daß ein Trägerkörper (1) mindestens einen ersten Kanal (2) umfaßt, der mit einem Druckbeaufschlagungsmittel (d) verbunden ist, welches den Kanal (2) mit einem variabel vorgebbaren pneumatischen Druckimpuls beaufschlagt, wobei der Kanal (2) mit einem wenigstens einem druckausgleichenden Bypass (3) verbunden ist, wobei der minimale Öffnungsquerschnitt des Bypass (3) maximal das Zweifache des Öffnungsquerschnitts des Kanals (2) beträgt, und der Kanal (2) an dem der Druckbeaufschlagungsseite gegenüberliegenden Ende (21) mit wenigstens einem die zu dispensierende Flüssigkeit aufnehmenden zweiten Kanal (5) versehen ist, dessen kleinster Öffnungsquerschnitt kleiner als der des Bypass (3) festgelegt ist.

WO 01/62387 A1



**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Mikrodosiertvorrichtung zur definierten Abgabe kleiner in sich geschlossener Flüssigkeitsvolumina

### Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft eine Mikrodosiertvorrichtung zur definierten Abgabe kleiner in sich geschlossener Flüssigkeitsvolumina, der die Generierung von Einzeltropfen mit Volumina im Bereich von 10 nl bis 3 µl ermöglicht. Derartige Pipettiersysteme finden zur Befüllung von  
10 Mikrokompartmenten, wie z.B. Nanotiterplatten, insbesondere mit wechselnden Reagenzien sowie für die Herstellung von Biochips mit Spotgrößen, insbesondere im Bereich von 0,2 mm bis 2 mm, Anwendung.

Es sind bereits mehrere Mikrodosiertvorrichtungen für den gleichen  
15 Einsatzzweck wie vorliegender Erfindung bekannt. So beschreiben DE 197 06 513 A1, DE 198 02 367 C1 und DE 198 02 368 C1 Mikrodosiertvorrichtungen, bei denen eine Druckkammer vorgesehen ist, die von einem membranartigen Verdränger begrenzt sind, wobei der Verdränger mit einer Betätigungsvorrichtung versehen ist, mit Hilfe derer  
20 die Abgabe einer definierten Flüssigkeitsmenge aus der Druckkammer über eine Auslaßöffnung bewirkt wird. Genannte Baugruppen sind nach diesen Lösungen mikromechanisch gefertigt. Für die Betätigungsvorrichtung ist ein Piezostapel-Aktor eingesetzt. Neben einer Vielzahl weiterer Baugruppen benötigen die vorstehend beschriebenen  
25 Lösungen zusätzlich integrierte Ventile, um ein Rückströmen der Flüssigkeit aus dem Austrittskanal zu unterbinden.

Weiterhin ist eine Mikrodosiertvorrichtung: Schrift "Mikrodosierung", Firmenschrift der Fa. microdrop GmbH, Norderstedt, 1995, bekannt, bei der eine dünne Glaskapillare von einem piezoelektrischen Aktuator  
30 umfaßt ist, der bei Spannungsbeaufschlagung eine Kontraktion des von ihm umfaßten Kapillarabschnitts bewirkt und damit ein definiertes Flüssigkeitsvolumen aus der Kapillare verdrängt.

Allen vorstehenden Lösungen haftet der Nachteil an, daß eine starke Abhängigkeit der Ansteuerparameter, wie Frequenz, Amplitude und  
35 Impulsform, von der Viskosität der zu dispensierenden Medien besteht, die nur durch aufwendige Steuer- und Regelmittel in gewissen Grenzen

- 2 -

beeinflußbar ist. Weiterhin ist durch die Integration bzw. direkte Zuordnung der aktiven Elemente, die einen Druckimpuls auslösen, auf den medienabgebenden Kanälen die Integrationsdichte bzw. benachbarte Anordnung bei Vorsehung mehrerer Abgabekanäle beschränkt.  
5 Desweiteren ist durch die konstruktiven Ausbildungen genannter Vorrichtungen deren Reinigung, insbesondere bei Medienwechsel erschwert.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine kostengünstige  
10 Mikrodosiervorrichtung anzugeben, die eine definierte Abgabe kleiner in sich geschlossener Flüssigkeitsvolumina mit einem von Volumenteil zu Volumenteil in einem relativ großen Bereich frei wählbaren Flüssigkeitsvolumen ermöglicht, ohne daß dadurch die Verweilzeit des sich relativ zum Absatzgebiet bewegendem Dispensers beeinflußt wird  
15 und die frei von den Nachteilen des Standes der Technik ist.

Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des ersten Patentanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind von den nachgeordneten Patentansprüchen erfaßt.

20 Das Wesen der Erfindung besteht in der baulichen Entkopplung druckerzeugender Mittel von den eigentlichen Dispensiermitteln.

Die Erfindung soll nachstehend anhand schematischer Ausführungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen:

25

Fig. 1a und 1b Möglichkeiten der pneumatischen Druckbeaufschlagung der vorgeschlagenen Mikrodosiervorrichtung,

Fig. 2 eine erste Ausführungsmöglichkeit der Erfindung in transparenter perspektivischer Darstellung,

30 Fig. 3a einen Grundkörper einer zweiten Ausführungsmöglichkeit der Erfindung in transparenter perspektivischer Darstellung,

Fig. 3b eine spezielle, in einen Grundkörper nach Fig. 3a einzusetzende Kapillarenausbildung,

Fig. 3c die Baugruppen nach Fig. 3a und 3b im zusammengebauten  
35 Zustand,

Fig. 4 eine Möglichkeit der Integration mehrerer Mikrodosier-  
vorrichtungen in einem gemeinsamen Träger und

Fig. 5 beispielhaft das Volumen der aus einer befüllten Kapillare  
abgegebenen Flüssigkeit in Abhängigkeit von der zur  
Erzeugung eines Druckimpulses für verschiedene  
Flüssigkeiten.

Die Figuren 1a und 1b zeigen Möglichkeiten der pneumatischen  
Druckbeaufschlagung der vorgeschlagenen Mikrodosiervorrichtung m.  
Dabei stehen in Fig. 1a d1 für eine pneumatische  
Druckversorgungseinrichtung, d2 für einen Druckregler, d3 für eine  
Drossel, d4 für ein Druckreservoir und s für ein Schaltventil. Gleiche  
Baugruppen in Fig. 1b sind mit identischen Bezugszeichen versehen,  
wobei d5 für eine nach dem Stand der Technik auszubildende akustische,  
mechanische, magnetische oder elektromagnetische Einrichtung zur  
Erzeugung eines pneumatischen Druckimpulses steht.

Figur 2 zeigt in transparenter und perspektivischer Darstellung eine erste  
Ausführungsmöglichkeit einer Mikrodosiervorrichtung m, bestehend aus  
einem Trägerkörper 1, in den ein erster Kanal 2 eingebracht ist, der am  
oberen Ende mit einem Druckbeaufschlagungsmittel d verbunden ist,  
wobei das Druckbeaufschlagungsmittel d im Beispiel die in Fig. 1a durch  
einen strichlinierten Rahmen umfaßte Baugruppen beinhalten soll. Durch  
Betätigung des Schaltventils s (vgl. Fig. 1a), bei Anliegen eines variabel  
vorgebbaren im Druckreservoir d4, ist der Kanal 2 mit einem  
pneumatischen Druckimpuls beaufschlagbar. Dabei wird je nach  
vorgebbarer Stärke und Dauer des Druckimpulses der gesamte mit der zu  
dispensierenden Flüssigkeit (nicht dargestellt) befüllte zweite Kanal 5, der  
im Beispiel mittels eines Halte- und Dichtmittels 4 im Kanal 2 befestigt  
ist, entweder auf einmal entleert oder nur eine Teilmenge in Form eines  
Tropfens am düsenförmig ausgeformten (nicht dargestellt) Ende 54  
abgegeben. Die Aufnahme der zu dispensierenden Flüssigkeit erfolgt nach  
Fig. 2, bei der der Kanal 5 als Kapillare ausgebildet ist, durch einfaches  
Eintauchen in einen nicht dargestellten Behälter, der die betreffende  
Flüssigkeit enthält. Im Beispiel beträgt der Kapillareninnendurchmesser  
des Kanals 5 0,6 mm und im düsenförmig ausgeformten Ende 54

zwischen 50...100  $\mu\text{m}$ . Wesentlich ist, daß der erste Kanal 2 mit einem  
einen Druckausgleich mit der Umgebung bewirkenden Bypass 3 versehen  
ist, der im Beispiel als Bohrung durch den Träger 1 ausgebildet ist. Dabei  
ist der Öffnungsquerschnitt des Kanals 2, im Beispiel mit einem  
5 Innendurchmesser von 4 mm bei einer Kanallänge von 4 cm, größer  
festgelegt, als der Öffnungsquerschnitt des Bypass 3, dem im Beispiel ein  
Innendurchmesser von 1,2 mm gegeben ist. Das in den ersten Kanal 2  
mündende Ende 53 des zweiten Kanals 5 ist unterhalb des Ansatzes für  
den Bypass 3 angeordnet und der kleinste Öffnungsquerschnitt des Kanals  
10 5, im düsenförmig ausgebildeten Ende 54, ist kleiner als der  
Öffnungsquerschnitt des Bypass 5 festgelegt. Dadurch ist gewährleistet,  
daß nach Auslösung eines Druckimpulses vorgebarer Stärke und Dauer  
die entsprechende Menge der zu dispensierenden Flüssigkeit aus der  
Kapillare 5 ausgestoßen wird und bereits bei noch geöffnetem Schaltventil  
15 s (Fig. 1a) sofort ein Druckabbau im Kanal 2 über den Bypass 5 erfolgt,  
so daß nach Anlegen eines weiteren Druckimpulses an den Kanal 2  
wieder identische Ausgangsbedingungen für den nächsten zu  
dispensierenden Tropfen gegeben sind. Die Größe des zum Einsatz  
gelangenden Druckreservoirs d4 ist je nach Betriebsweise der  
20 Gesamtvorrichtung beliebig vorgebar; in realisierten Ausführungsformen  
ist sie zwischen 2  $\mu\text{l}$  bis 20 ml, insbesondere zu 200  $\mu\text{l}$ , festgelegt.

Figur 5 zeigt für eine Variante nach Fig. 1a das Volumen der aus einer mit  
maximal 5  $\mu\text{l}$  befüllten Kapillare 5 abgegebenen Flüssigkeit in  
Abhängigkeit von der zur Erzeugung des Druckimpulses durch den  
25 Druckregler d2 vorgegebenen Druck beispielhaft für Wasser und die  
organischen Lösungsmittel Ethanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid  
und Toluol.

Enthält die Kapillare 5 bspw. 5  $\mu\text{l}$  Dimethylformamid und wird die  
Mikrodosiervorrichtung m mit Druckimpulsen, erzeugt durch  
30 Druckbeaufschlagung des Druckreservoirs d4 mit einem Druck von  
220 mbar und nachfolgendes Öffnen des Schaltventils betrieben, so  
erfolgt bis zur vollständigen Entleerung der Kapillare 5 die Abgabe von  
62 Einzeltropfen mit einem Tropfenvolumen von 80 nl mit einer Frequenz  
von 2,3 Hz.

Figur 3a zeigt schematisch einen Grundkörper einer zweiten Ausführungsmöglichkeit der Erfindung in transparenter perspektivischer Darstellung, bei dem beidseits an den ersten Kanal 2, der mit einem Druckbeaufschlagungsmittel d verbunden ist (vgl. Fig. 3b), Kanalabschnitte 22, 23 vorgesehen sind, die über Durchbrüche mit dem  
5 Kanal 2 verbunden sind und fluchtend einander gegenüberstehen. In diese Kanalabschnitte 22, 23 ist ein unterbrochener Kapillarweg 51, 52 einbringbar, wobei im unterbrochenen Bereich die Kapillarwege 51, 52 mit einer abdichtenden und verformbaren Membran 6 verbunden sind. Im  
10 Beispiel nach Fig. 3b sind die unterbrochenen Kapillarwege durch zwei rohrförmige Kapillaren gebildet, die über eine schlauchartige Membran 6 miteinander verbunden und voneinander beabstandet sind. Genannter Membranbereich 6 ist im eingebauten Zustand (vgl. Fig. 3c) dabei so positioniert, daß er innerhalb des ersten Kanals 2 zu liegen kommt und  
15 außerhalb des verformbaren Membranbereichs 6 von den Kanalabschnitten 22, 23 dichtend erfaßt ist, wobei einzig der verformbare Membranbereich 6 mit einem am Kanal 2 anlegbaren pneumatischen Druckimpuls beaufschlagbar ist. Der Kanal 2 ist analog zur Ausführung nach Fig. 2 wiederum mit einem Bypass 3 versehen. Im Beispiel beträgt  
20 der größte Innendurchmesser des Kanals 2 4 mm, der Durchmesser der im Beispiel als Bohrung in den Träger 1 eingebrachten Kanalabschnitte 22, 23 2 mm, der Innendurchmesser der Kapillarwege 51, 52 ist analog zu Fig. 2 festgelegt, wobei der abflußseitige Kapillarenweg 51 wiederum düsenförmig (nicht dargestellt) ausgebildet sein soll. Der  
25 Innendurchmesser des Bypass 3 beträgt in einer Ausführung nach Fig. 3a 1,8 mm. In Abwandlung zu Fig. 2 ist der zulaufseitige Teil des Kapillarwegs 52 mit einem Flüssigkeitsreservoir oder -zulauf f verbunden, so daß eine kontinuierliche Flüssigkeitszufuhr der zu dispensierenden Flüssigkeit gegeben ist. Beim Betrieb der Vorrichtung ist darauf zu  
30 achten, daß neben dem Kapillarenweg 52 zumindest auch der Membranbereich 6 stets vollständig mit Flüssigkeit gefüllt ist, um reproduzierbare Tropfengrößen zu gewährleisten. Der abflußseitige Kapillarenweg 51 kann kürzer als nach Fig. 2 festgelegt sein und beträgt im Beispiel 25 mm, da infolge der ständigen Flüssigkeitszufuhr nicht mehr  
35 die gesamte zu dispensierende Flüssigkeit durch diesen Abschnitt aufgenommen werden muß. Mit einer Ausführungsform nach Fig. 3c

lassen sich bei einem Düsenquerschnitt zwischen 50...200  $\mu\text{m}$  im Kapillarenauslaßbereich 51 und pneumatischen Druckimpulsen Tropfenvolumen in einem Bereich von 30 nl bis 2  $\mu\text{l}$  generieren.

5 Eine Miniaturisierung einer Vorrichtung nach den Figuren 3 und Anordnungen mehrerer solcher Vorrichtungen nebeneinander liegt im Rahmen der Erfindung und ist aufgrund der permanenten Fluidzuführung leichter möglich als nach Fig. 2.

10 Ebenso liegt es im Rahmen der Erfindung, daß jeweils ein Kanal (2) mit mehreren druckausgleichenden Bypässen (3) verbunden ist, wobei die Summe der minimalen Öffnungsquerschnitte der Bypässe (3) maximal das Zweifache des Öffnungsquerschnitts des Kanals (2) beträgt.

In Figur 4 ist eine Möglichkeit der Integration mehrerer Mikrodosier-  
vorrichtungen in einem gemeinsamen Träger 1 schematisch angedeutet.  
15 Dabei sind im Beispiel die vorzusehenden Kanäle 2 und 5 deckungsgleich in je zwei plättchenförmige Trägerkörper 11, 12 (vgl. den unteren Teil von Fig. 4) mittels mikrosystemtechnischer Methoden eingebracht, wobei in einem der Trägerkörper, hier 11, Ausnehmungen zur Bildung der pro Kanal 2 vorzusehenden Bypässe eingebracht sind.  
20 Die beiden plättchenförmigen Trägerkörper 11, 12 können bspw. miteinander durch anodisches Bonden miteinander verbunden sein. Die grundsätzliche Ausbildung der einzelnen Baugruppen 2, 3 und 5 folgt in diesem Beispiel im wesentlichen dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 2, wobei der Querschnitt der Kanäle 2 mit 1  $\text{mm}^2$  bei einer Kanallänge von 3 mm, der Querschnitt der Kanäle 2 mit 0,24  $\text{mm}^2$  bei einer Kanallänge von 30 mm, welche im Tropfenabgabebereich wieder einen düsenförmige Ausformung mit einem Querschnitt von 10  $\mu\text{m}^2$  aufweisen, und der Querschnitt des Bypass mit 0,6  $\text{mm}^2$  festgelegt ist. Im Beispiel soll jeder der Kanäle 2 mit einem separaten Druckbeaufschlagungsmittel versehen  
30 sein. Die Vereinigung dieser Druckbeaufschlagungsmittel d zu einem einzigen, alle Kanäle 2 erfassenden Druckbeaufschlagungsmittel ist denkbar, erfordert aber eine Variation zumindest der Querschnitte der Kanäle 2, da sich der Druckimpuls gaußförmig ausbreitet und so bei identischer Ausbildung der Kanäle 2 nicht in jedem Kanal ein identischer pneumatischer Druckimpuls anliegen würde.  
35



Eine analoge miniaturisierte Ausbildung einer Mikrodosiervorrichtung nach Fig. 3c ist ebenfalls denkbar, wobei der Aufbau komplizierter ist, als der in Fig. 4 dargestellte. Ebenso kann bei einer solchen Ausführung vorgesehen sein, daß der unterbrochene Kapillarweg nicht allseits von einer Membran umfaßt ist, wie in Fig. 3b gezeigt, sondern nur in einer Ebene angeordnet ist.

Im Gegensatz zu den vergleichbaren Lösungen nach dem Stand der Technik ermöglicht vorliegende Erfindung, z.B. bei einem Einsatz entsprechend Fig. 1a, nach Kalibrierung die Einstellung des gewünschten Tropfenvolumens über einen weiten Volumenbereich ausschließlich über die Druckvorgabe, mit welcher das Druckreservoir beaufschlagt wird.

Die Ermittlung der über weite Bereiche linearen Kalibrierungsfunktion auf Grundlage der Abhängigkeit des Tropfenvolumens von der Druckvorgabe (vgl. Fig. 5) erfolgt im Rahmen der Erfindung gerätespezifisch experimentell je einmal für die entsprechenden Reagenzien und steht danach bis zur Änderung der Gerätekonfiguration zur Verfügung. Die Verwendung nichtlinearer Kalibrierfunktionen kann die Genauigkeit zusätzlich erhöhen.

Die rechnerische Ermittlung der Kalibrierfunktion auf der Grundlage der Lösungsmittelparameter Dichte, Viskosität, Oberflächenspannung, verschiedener Geräteparameter sowie empirischer Gerätekennzahlen ist möglich.

Durch Integration der Kalibrierfunktion und Übergabe des Reagenzparametersatzes an eine Steuersoftware ist durch den Anwender nur die Vorgabe des abzugebenden Tropfenvolumens erforderlich.

Damit reduziert sich der anwenderseitige Bedienaufwand auf die Vorgabe der Tropfenvolumina, der Zielkoordinaten x, y, z (bei Kopplung zwischen der Mikrodosiervorrichtung und einem Positioniersystem) sowie die Reagenzparameter, welche von einer internen Datenbank bereitstellbar sind.

Darüber hinaus ist eine softwareseitige Kontrolle über den jeweiligen Füllstand der Mikrodosiervorrichtung möglich, wodurch das vollautomatische Nachladen von Reagenz realisiert werden kann.

Ein und dieselbe Mikrodosiervorrichtung ist damit in der Lage, über einen großen Bereich Tropfen unterschiedlichen Volumens auch während eines Beschickungszyklus eines Tropfenaufnahmeträgers zu dispensieren.

5 Durch temporäres Schließen des Bypass 3 an Geräten entsprechend einer Ausführung nach Fig. 2 und Auslösen eines Druckstoßes wird ein vollständiges Ausblasen der Kapillare in einem Schritt erreicht. Diese leicht automatisierbare Vorgehensweise ermöglicht in Kombination mit dem wechselseitigen vollständigen Befüllen der Kapillare mit Spül- und  
10 Reinigungsflüssigkeiten sowie Reagenzien zur Einstellung des prozeßbedingt notwendigen Benetzungsverhaltens der inneren Kapillarfläche an den schnellen Wechsel des Arbeitsreagenz vorzugsweise während eines Beschickungszyklus eines Tropfenträgers.

15 Im Gegensatz zu vergleichbaren Lösungen nach dem Stand der Technik ermöglichen Ausführungsformen nach den Figuren 2 und 3 die Durchführung von Pipettieroperationen ohne den direkten Kontakt zwischen zu dispensierenden Medium und mechanischen, elektromechanisch aktiven oder passiven Baugruppen oder Hilfsmedien.  
20 Damit erweitert die vorgeschlagene Mikrodosiervorrichtung die Palette der dem Verfahren der Mikrodosierung zugänglichen Medien und Reagenzien insbesondere von hochreaktiven oder hochkorrosiven Medien, wie z.B. Säurechloride, Trifluoressigsäure, metallorganische Verbindungen, wie z.B. Grignard-Reagenzien, Lösungen von  
25 Metallamiden (LDA), Reduktionsmitteln, wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid u.v.a.

Neben den eingangs beschriebenen vorteilhaften Verwendungsmöglichkeiten der beanspruchten Vorrichtung lassen sich  
30 unter Einsatz dieser u.a. definierte, flexible Verdünnungsoperationen als wesentlicher Bestandteil der meisten Protokolle für die Durchführung von Assays, wie Rezeptor-Bindungsstudien, Radioimmunoassays, Enzym-Immunoassays usw., bei welchen sich die zu bestimmende Zielgröße aus der Konzentrationsabhängigkeit einer Meßgröße ergibt, realisieren.

Bezugszeichenliste

1, 11, 12	-	Trägerkörper
2	-	erster Kanal
21	-	der Druckbeaufschlagungsseite des Kanals 2 gegenüberliegendes Ende
22, 23	-	Kanalabschnitte
3	-	Bypass
4	-	Halte- und Dichtmittel
5	-	zweiter Kanal (Kapillare)
51, 52	-	unterbrochener Kapillarweg
53	-	in den Kanal 2 mündendes Ende des Kanals 5
54	-	flüssigkeitsabgebendes Ende des Kanals 5
6	-	verformbare Membran
d	-	Druckbeaufschlagungsmittel
d1	-	Druckversorgungseinrichtung
d2	-	Druckregler
d3	-	Drossel
d4	-	Druckreservoir
d5	-	akustische, mechanische, magnetische oder elektromagnetische Einrichtung zur Erzeugung eines pneumatischen Druckimpulses
f	-	Flüssigkeitsreservoir oder -zulauf
m	-	Mikrodosiervorrichtung
s	-	Schaltventil

Patentansprüche

1. Mikrodosiervorrichtung zur definierten Abgabe kleiner in sich  
5 geschlossener Flüssigkeitsvolumina, bestehend aus einem  
Trägerkörper (1), der mindestens einen ersten Kanal (2) umfaßt, der  
mit einem Druckbeaufschlagungsmittel (d) verbunden ist, welches den  
Kanal (2) mit einem variabel vorgebbaren pneumatischen  
Druckimpuls beaufschlagen läßt, wobei der Kanal (2) mit einem  
10 wenigstens einen druckausgleichenden Bypass (3) verbunden ist,  
wobei der minimale Öffnungsquerschnitt des Bypass (3) maximal das  
Zweifache des Öffnungsquerschnitts des Kanals (2) beträgt, und der  
Kanal (2) an dem der Druckbeaufschlagungsseite gegenüberliegenden  
Ende (21) mit wenigstens einem die zu dispensierende Flüssigkeit  
15 aufnehmenden zweiten Kanal (5) versehen ist, dessen kleinster  
Öffnungsquerschnitt kleiner als der des Bypass (3) festgelegt ist.
2. Mikrodosiervorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß der zweite Kanal (5) durch einen unterbrochenen Kapillarweg (51,  
20 52) gebildet ist, der im unterbrochenen Bereich mit einer den  
Kapillarweg nach außen abdichtenden und verformbaren Membran (6)  
versehen ist, welche im ersten Kanal (2) angeordnet, mit einem  
pneumatischen Druckimpuls beaufschlagbar ist.
- 25 3. Mikrodosiervorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß der zulaufseitige Teil (52) des Kapillarwegs (51, 52) mit einem  
Flüssigkeitsreservoir oder -zulauf (f) verbunden ist.
- 30 4. Mikrodosiervorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß beidseits an den ersten Kanal (2) den unterbrochenen Kapillarweg  
(51, 52) aufnehmende Kanalabschnitte (22, 23) angeschlossen sind, die  
außerhalb des verformbaren Membranbereichs (6) die Kapillarwege  
(51; 52) dichtend erfassen.

5. Mikrodosiertvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das in den ersten Kanal (2) mündenden Ende (53) des zweiten Kanals (5) unterhalb des Ansatzes für den Bypass (3) angeordnet ist.
- 5 6. Mikrodosiertvorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Kanal (5) am flüssigkeitsabgebenden Ende (54) düsenförmig ausgebildet ist.
- 10 7. Mikrodosiertvorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere erste Kanäle (2), diesen zugeordnete Bypässe (3) sowie zweite Kanäle (5) in einen plättchenförmigen Trägerkörper (1) mikrosystemtechnisch eingebracht sind.
- 15 8. Mikrodosiertvorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der plättchenförmige Trägerkörper durch zumindest zweigeteilte plättchenförmigen Trägerkörper (11, 12), die miteinander flächig verbunden sind, gebildet ist, wobei die vorzusehenden Baugruppen (2; 3; 5) zumindest in einen der Trägerkörper (11 oder 12) mikrosystemtechnisch eingebracht sind.
- 20 9. Mikrodosiertvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils ein Kanal (2) mit mehreren druckausgleichenden Bypässen (3) verbunden ist, wobei die Summe der minimalen Öffnungsquerschnitte der Bypässe (3) maximal das Zweifache des Öffnungsquerschnitts des Kanals (2) beträgt.
- 25

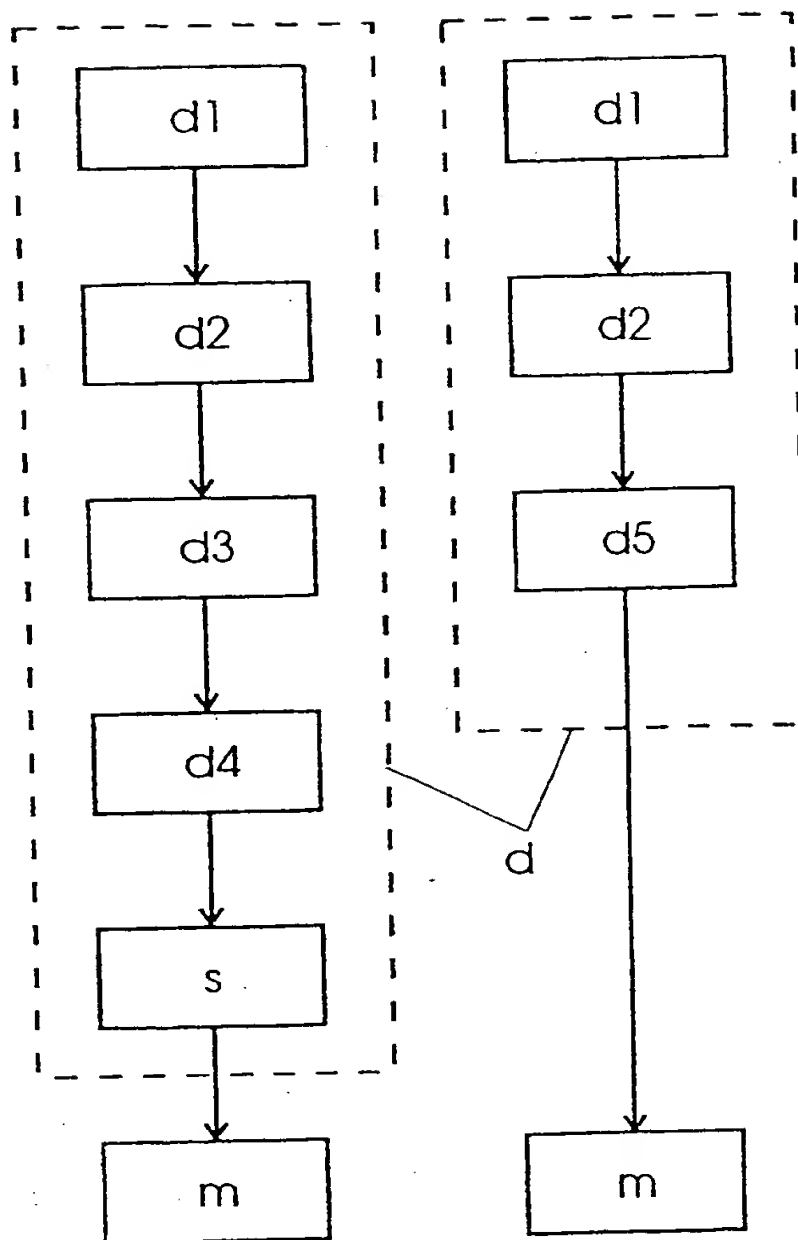


Fig. 1a

Fig. 1b

2 / 5

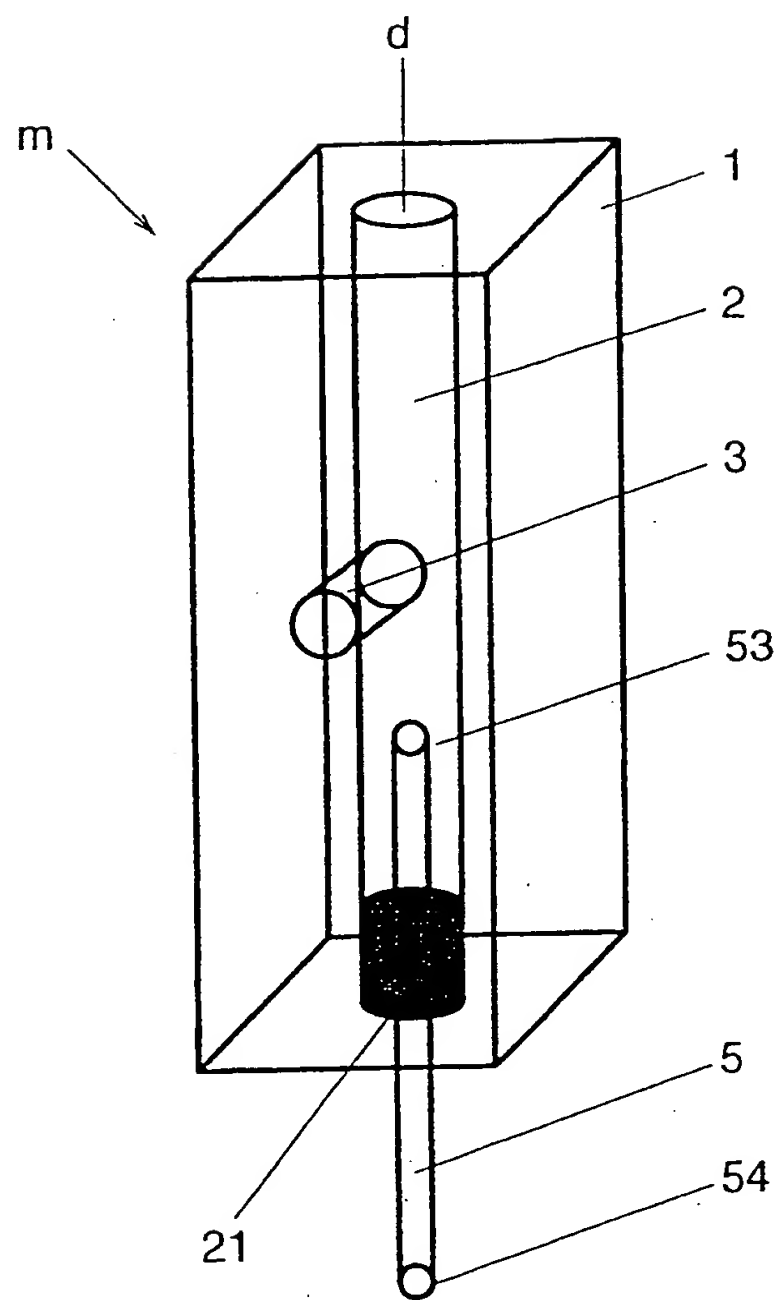


Fig. 2

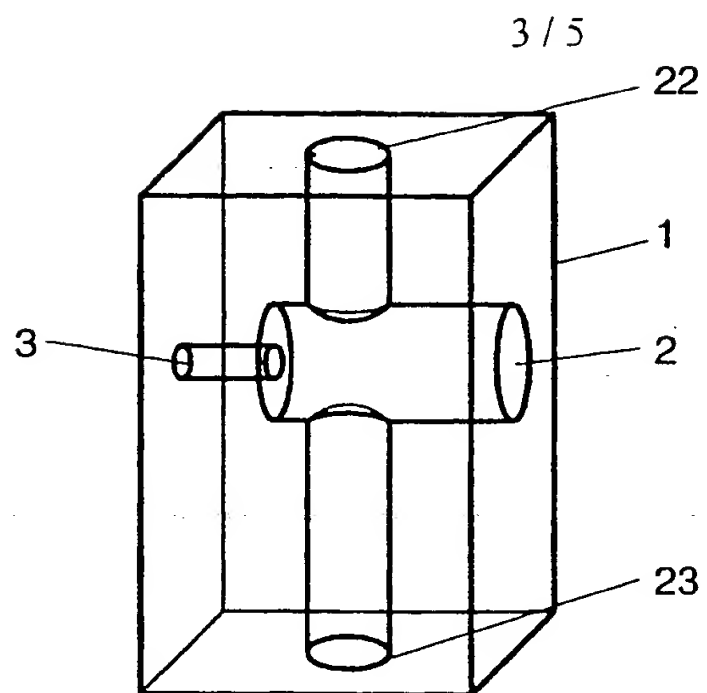


Fig. 3a

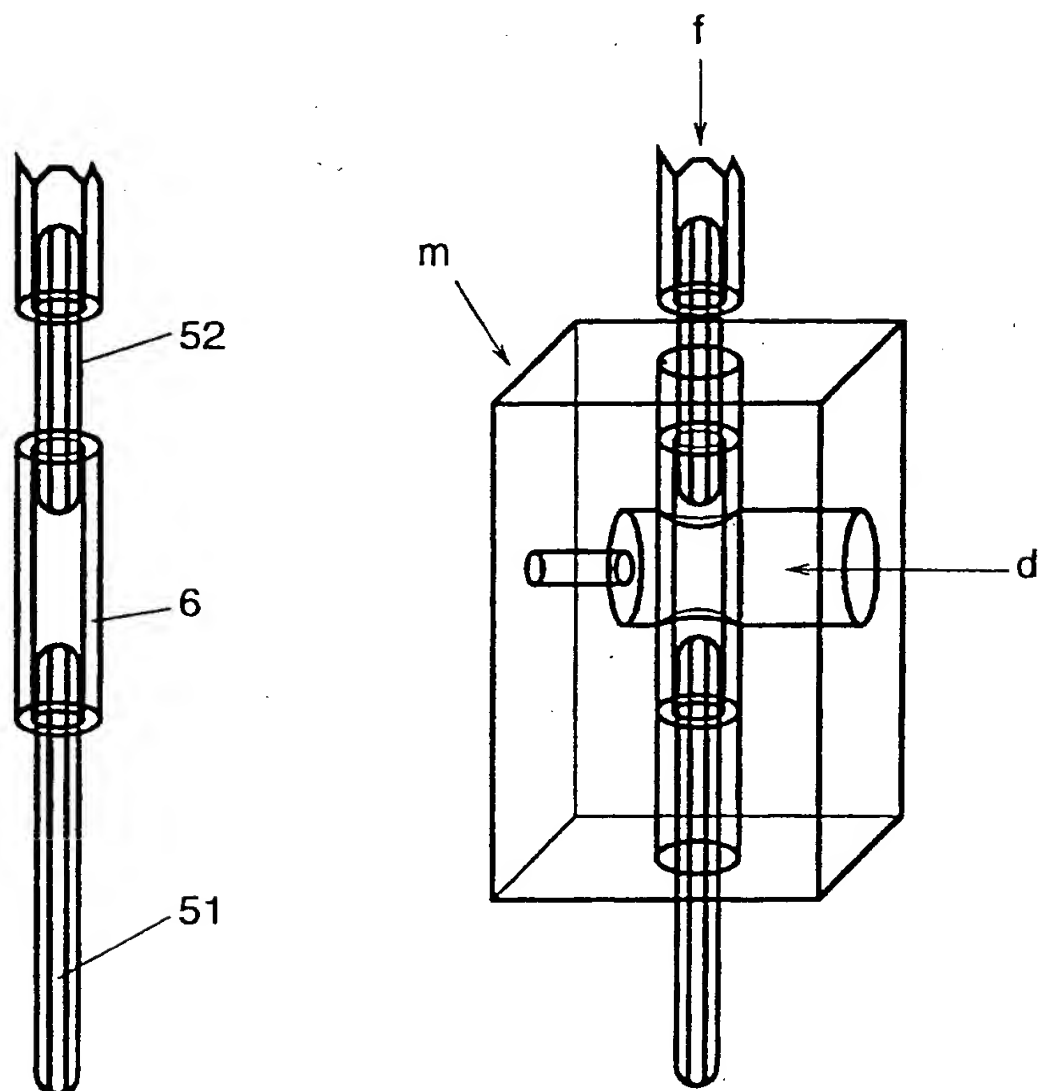


Fig. 3b

Fig. 3c



4 / 5

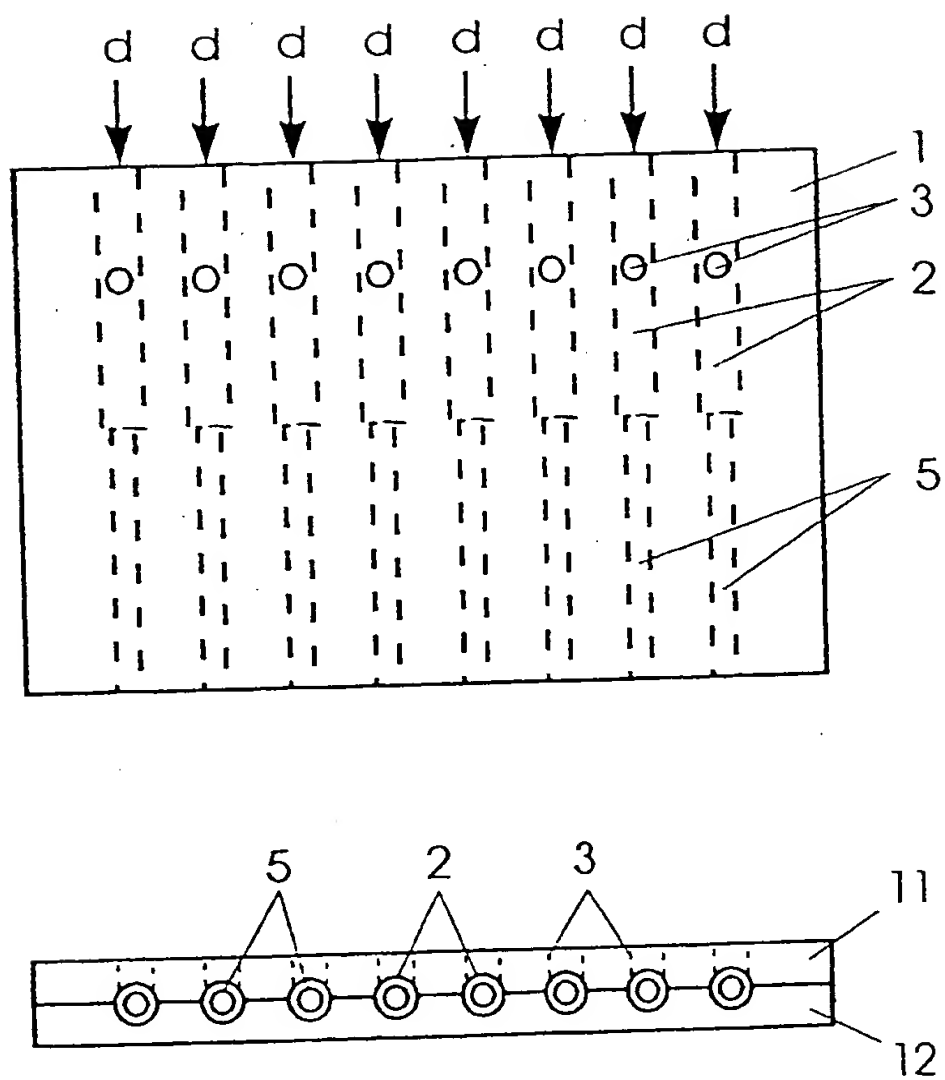


Fig.4

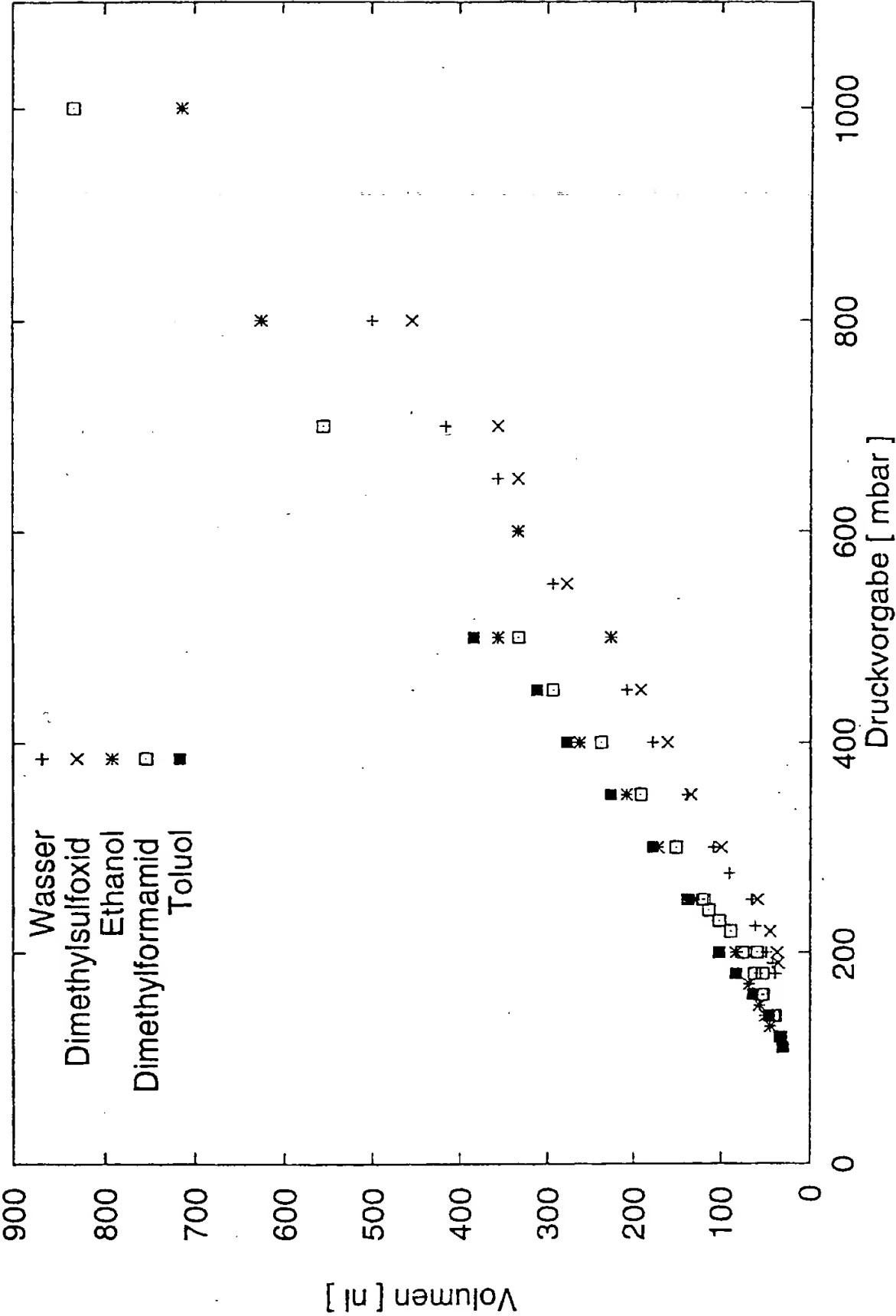


Fig. 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/01572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 B01L3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 42 005 A (MICRODROP GES FUER MIKRODOSIER) 1 April 1999 (1999-04-01) abstract; figure 1 column 1, line 30 -column 1, line 65 column 2, line 16 -column 3, line 11 column 3, line 37 -column 4, line 41 ---	1-9
A	GB 2 062 493 A (SECR SOCIAL SERVICE BRIT) 28 May 1981 (1981-05-28) abstract; figures 1-3 page 1, line 25 -page 1, line 82 page 2, line 44 -page 3, line 17 ---	1-4
A	DE 198 02 368 C (HAHN SCHICKARD GES FUER ANGEWA) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application the whole document --- -/--	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 July 2001

Date of mailing of the international search report

17/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/01572

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	<p>WO 00 33961 A (AURORA BIOSCIENCES CORP)  15 June 2000 (2000-06-15)  abstract; figures 1-5  page 2, line 1 -page 6, line 15  -----</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/01572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19742005 A	01-04-1999	NONE	
GB 2062493 A	28-05-1981	CA 1160999 A DE 3070217 D EP 0028478 A JP 56079256 A US 4369664 A US 4459267 A	24-01-1984 28-03-1985 13-05-1981 29-06-1981 25-01-1983 10-07-1984
DE 19802368 C	05-08-1999	WO 9937400 A EP 1049538 A	29-07-1999 08-11-2000
WO 0033961 A	15-06-2000	AU 3118900 A	26-06-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01572

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 B01L3/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 197 42 005 A (MICRODROP GES FUER MIKRODOSIER) 1. April 1999 (1999-04-01) Zusammenfassung; Abbildung 1 Spalte 1, Zeile 30 -Spalte 1, Zeile 65 Spalte 2, Zeile 16 -Spalte 3, Zeile 11 Spalte 3, Zeile 37 -Spalte 4, Zeile 41 ---	1-9
A	GB 2 062 493 A (SECR SOCIAL SERVICE BRIT) 28. Mai 1981 (1981-05-28) Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 Seite 1, Zeile 25 -Seite 1, Zeile 82 Seite 2, Zeile 44 -Seite 3, Zeile 17 ---	1-4
A	DE 198 02 368 C (HAHN SCHICKARD GES FUER ANGEWA) 5. August 1999 (1999-08-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- -/-	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Juli 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Runser, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/01572

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A,P	WO 00 33961 A (AURORA BIOSCIENCES CORP) 15. Juni 2000 (2000-06-15) Zusammenfassung; Abbildungen 1-5 Seite 2, Zeile 1 -Seite 6, Zeile 15 -----	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentl. -Angen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01572

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19742005 A	01-04-1999	KEINE	
GB 2062493 A	28-05-1981	CA 1160999 A	24-01-1984
		DE 3070217 D	28-03-1985
		EP 0028478 A	13-05-1981
		JP 56079256 A	29-06-1981
		US 4369664 A	25-01-1983
		US 4459267 A	10-07-1984
DE 19802368 C	05-08-1999	WO 9937400 A	29-07-1999
		EP 1049538 A	08-11-2000
WO 0033961 A	15-06-2000	AU 3118900 A.	26-06-2000